

3. Bio: biofármacos y biodiagnósticos

Como dijimos al comienzo de este libro, el Premio Nobel de Medicina Joseph Goldstein comparó la biotecnología con el surrealismo. Así como esos artistas querían “inventar lo imposible”, de alguna manera los biólogos moleculares imaginan moléculas y procesos para fabricarlas que lo crean: productos antes no conocidos, o que se conocían pero no se podían ensayar por carecer de la masa necesaria para experimentar.

La primera generación de biofármacos surgió con el objetivo de reemplazar a los que ya estaban en el mercado, como la insulina o la HCH, para asegurarse el éxito terapéutico y comercial. Las ventajas técnicas para hacerlo fueron que estas proteínas son de bajo peso molecular (es decir, de tamaño pequeño) y son *humanas*, esto es, no son extractivas. Más tarde se comenzaron a producir aquellas que, si bien eran conocidas (por ejemplo, la eritropoyetina o los interferones), no se podían elaborar a escala industrial. Por último, comenzaron a aparecer nuevas moléculas, como los anticuerpos monoclonales.

En el cuadro 3⁵ figuran algunos de los medicamentos producidos por la biotecnología que se venden y se pueden comprar

5 Colocamos en el cuadro 3 sólo unos pocos biofármacos que se están utilizando. En el texto mencionamos otros, especialmente los que corresponden a los aprobados en los últimos años. En la bibliografía pueden consultarse datos más completos y actualizados.

en las farmacias de todo el mundo si uno cuenta con una muy buena obra social o el dinero suficiente para hacerlo.

Para tener una fotografía de los cambios que introdujo la biotecnología en el sector, basta con ver que las ventas globales de proteínas recombinantes terapéuticas alcanzaron en 2010 un valor estimado de 107 000 millones de dólares; ese mismo año treinta productos biofarmacéuticos tuvieron ventas de más de 1000 millones de dólares cada uno (por ejemplo, sólo el Enebrel, nombre comercial del producto que se utiliza para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, llegó a la cifra de 7300 millones de dólares). El crecimiento del sector es del 14-15% anual y ya ocupa el 15-20% del mercado mundial de medicamentos. Pero estos datos comerciales son sólo la superficie de los impactos provocados en la salud de la población, y de las políticas sanitarias y la aparición de nuevas e innovadoras empresas que trasladan el acelerado avance de las investigaciones en ciencias de la vida, en especial en biomedicina, a la sociedad.

La producción de materias primas farmacéuticas (*active pharmaceuticals ingredients* [API]) elaboradas en 2010 fue de 21 Tn de proteínas puras: dos tercios de esa cantidad (13,5 Tn) se produjeron utilizando bacterias, sobre todo para insulina, y el porcentaje restante fue elaborado con células animales, principalmente AcMc.

De manera resumida, podemos decir que los grandes cambios desde la primera etapa de los biofármacos hasta los producidos en el siglo XXI (en realidad, desde fines de los años noventa) consisten en que predominan las moléculas para tratamiento en oncología, aparecen fuertemente los AcMc y se van *ingenierizando* los biofármacos, con la aparición de AcMc quiméricos (con una parte de ratón y otra humana) y humanizados (casi el 80% humano) o los análogos de la insulina o los interferones, con PEG (polietilenglicol) que le dan una vida media más larga en el organismo. En números, se puede resumir diciendo que en 1989 se comercializaban 13 productos de la biotecnología, mientras que en 2012 ese número llegó a 210.

Cuadro 3. Principales biofármacos en el mercado actual

Producto	Empresa	Indicación	Año de primera venta
HEMODERIVADOS Kogenate (rFactor VIII)	Genentech-Miles	Hemofilia A	1992
TROMBOLÍTICOS Activase (rTPA)	Genentech	Infarto agudo	1987
HORMONAS Humulin (rh insulina)	Eli Lilly	Diabetes mellitus	1982
ERITROPOYETINA (EPO) Epogen (rh EPO)	Amgen-J&J	Anemia	1989
INTERFERONES Roferón A (rh IFN alfa2a)	Roche	Oncología (tricoleucemia)	1986
Intrón A (rh IFN alfa2b)	Schering Plough	Oncología (tricoleucemia)	1986
VACUNAS Recombivax HB	Merck & Co.	Hepatitis B	1986
Gardasil y Cervarix	Glaxo SK y Merck	Cáncer cervical por Papilloma virus	2007
FACTORES Neupogén (rh G-CSF)	Amgen	Inmunode- ficiencias	1991
AcMc OKT3	Ortho Biotech	Trasplantes (evita rechazo)	1986
Herceptín	Genentech	Cáncer de mama metastásico	1999
CD30	Seattle Genetics Inc.	Linfoma de Hodgkin	2011
Inmunoglobulina antiveneno	Rare Disease Therap.	Picadura de escorpión	2011

El precio de los medicamentos forma parte de otra historia, mucho más compleja, que está muy relacionada con la posibilidad de interesar (de hacer negocio) o no a las industrias que puedan encarar estos proyectos innovadores. También es un tema esencial para las políticas sanitarias y de mejora de la salud de la población. Últimamente los economistas se han dado cuenta de que la buena salud de la población está en relación directa con el desarrollo y crecimiento de la nación: el país debe asegurar su salud, no sólo por su responsabilidad social y humana, sino porque mejora su economía. Por lo tanto, *tener capacidad de fabricar medicamentos y vacunas es uno de los temas que los gobiernos deberían encarar de manera estratégica.*

Más productos, más historias

Combatiendo los virus y el cáncer (y favoreciendo al capital, aunque no solamente)

En el año 1957 Alick Isaacs y Jean Lindemann, dos investigadores del célebre Instituto Nacional Británico de Investigaciones Médicas de Londres, en Inglaterra, describieron por primera vez una proteína a la que denominaron “interferón” por su capacidad de inhibir el crecimiento de ciertos virus en experimentos de laboratorio. Casi treinta años después esa misma proteína, producida por las técnicas de ADN_r, llegó en forma masiva al mercado farmacéutico (si bien ya se utilizaba en Finlandia, en Cuba y en Argentina en medicina humana a través de producciones realizadas con cultivos de leucocitos –glóbulos blancos humanos–, lo que limitó tremendamente su uso clínico y su empleo en investigación).

El interferón humano (IFN) es uno de los casos paradigmáticos de la biotecnología. Fue la molécula elegida por varias empresas de biotecnología como primer producto destinado al mercado farmacéutico, y el modelo, y tal vez la base, de los primeros tiempos de la biotecnología industrial y del desarrollo de

la biotecnología en algunos países como Cuba y la Argentina. También es un ejemplo más del paso de la investigación básica a la industria, teniendo en cuenta los tiempos y los dólares necesarios.

Cuando Isaacs y Lindemann estaban estudiando (con los métodos de la época) la acción de ciertos virus en embriones de pollos, observaron que en ciertas circunstancias aparecía un “fenómeno”, que llamaron de “interferencia viral”, que hacía que los virus no mataran a las células. Por eso denominaron “interferón” a la sustancia que lo producía (evidentemente no contaban con el asesoramiento de los creativos publicitarios de épocas posteriores para darle un nombre más sugestivo). Así, apareció por primera vez la posibilidad de contar con un “antibiótico para los virus”.

A partir de ese momento se trató de obtener IFN para realizar estudios clínicos a fin de combatir los virus de la poliomielitis, del resfrío, de la influenza, el herpes, el sincicial respiratorio, el rotavirus (que provoca diarreas), etc. “El” herpes son en realidad varios virus: el denominado “herpes simples”, que aparece en los labios, en los ojos o en los genitales, y el “herpes zóster”, que provoca la famosa “culebrilla”. ¡Los científicos compitiendo con doña María! ¿IFN o tinta china? En realidad, todo tiene sus bemoles; uno es caro (IFN) y, el otro, no funciona, es un poco tóxico y genera falsas creencias.

Los investigadores lograron obtener IFN cultivando en el laboratorio leucocitos humanos. Si, además de ser una fuente para obtener IFN en cantidad, los leucocitos producen estas proteínas, quiere decir que el interferón debe cumplir una función importante en el sistema inmune. Pero ¿cuál? Se necesitaba una masa grande de proteína pura para responder esa pregunta. Nuevamente, la biotecnología presentó, como toda tecnología, su más importante aplicación: facilitar el avance de la ciencia.

Teniendo “moléculas en la mano”, es decir, algunos microgramos de interferón parcialmente puro, se pudo ver que, además

de ser un antiviral, también tenía la propiedad de controlar el crecimiento celular y que, por ende, serviría en la “lucha contra el cáncer”. Pavada de mercados para las empresas... y de entusiasmo para los oncólogos y, sobre todo, para los pacientes.

Estos métodos de producción, bastante artesanales, se desarrollaron en los primeros años de la década de 1960 (hay que tener en cuenta que el IFN recombinante llegó al mercado recién en 1986). Había que conseguir sangre humana, separar los glóbulos blancos, cultivarlos y luego purificar la proteína. Como suele suceder, algunos argentinos, de esa Argentina mítica de los años sesenta y setenta, tuvieron que ver con esas investigaciones: en París, cansado de los avatares nacionales, el doctor Ernesto Falcoff fue uno de los científicos que integró la diáspora argentina y montó este método de producción, dado que necesitaba esa proteína para sus investigaciones experimentales y clínicas. Antes de irse había estado en Buenos Aires (véase el Glosario) en el laboratorio de una de nuestras mejores investigadoras y especialistas en virología, IFN y en oncología: la doctora Eugenia Sacerdote de Lustig, “la” doctora, quien dirigía, en el Instituto Ángel Roffo de la UBA, un grupo muy importante de oncología experimental que fue pionero en la investigación y producción de interferón leucocitario en el país. Escapando de la persecución política y racista del gobierno de Benito Mussolini, Sacerdote de Lustig llegó al país e introdujo las técnicas de cultivo de tejidos que sirvieron de base para estudios, control de calidad y producción de biofármacos.

A fines de los setenta el IFN aparecía tan frecuentemente en la prensa que la famosa revista *Hum*[®] incluyó un artículo titulado “El interferón es plaga”. Sin saberlo, fue uno de los primeros medios en manifestar un tema que preocupa mucho a nuestras

6 Emblemática revista argentina de política y humor de los años setenta y ochenta

sociedades actuales: la percepción pública de la biotecnología. ¡Éramos tan avanzados a pesar de la época!

Pero quién sistematizó la producción de IFN en leucocitos humanos, usando la inducción de IFN mediante un virus (el Sendai, de la familia de los de la influenza), fue el doctor Kari Cantell en Finlandia: tal vez por el frío, o quizá por vivir en un país muy organizado, en su laboratorio de la Cruz Roja logró realizar la producción nacional que permitió obtener las primeras muestras para hacer estudios clínicos y tratamientos. Copiando lo que hace la naturaleza, desarrolló un método artesanal-industrial de producir IFN a partir de leucocitos humanos. Una “vieja biotecnología”, muy útil en su momento, que fue la base de la producción moderna. Sobre todo sirvió para desarrollar la biotecnología en el mundo y, por esos avatares de la ciencia, fundamentalmente en Cuba y en Argentina, como veremos más adelante.

La capacidad y el esfuerzo del doctor Cantell permitieron obtener unos 50 millones de unidades de IFN (o 250 microgramos de proteína parcialmente purificada) por litro de cultivo de leucocitos. Es decir, con unos 100 000 dadores de sangre se obtenían casi 45 000 litros de sangre (humana, claro), que permitían producir unos 250 000 millones de unidades de IFN, que representaban... un gramo de IFN parcialmente pura.

Esta producción permitía tratar unos 100 000 enfermos con enfermedades virales leves (herpes simple, resfríos), 2000 pacientes con enfermedades virales crónicas y unos 500 con cáncer. En 1980 el valor de un gramo de IFN oscilaba entre 5 y 20 millones de dólares (¡y este sólo era el costo de la materia prima!) (véase el cuadro 4). Para el cálculo de estos costos no se habían considerado los relacionados con la bioseguridad en general (condiciones de producción, normas de calidad) que hoy debe cumplir toda empresa de biológicos, en especial si trabaja con sangre humana.

Cuadro 4. Producción de IFN por cultivo de leucocitos

Necesidad de sangre humana: 45 000 litros

Dadores de sangre: 100 000

Producción: 250 000 millones de unidades de IFN (aproximadamente un gramo con un grado de pureza parcial)

Tratamientos posibles:

100 000 pacientes con enfermedades virales

2000 pacientes con enfermedades virales crónicas

500 pacientes con cáncer

Costos (para producir un gramo): entre 5 y 20 millones de dólares

Un día de marzo de 1978, Cantell estaba en su oficina del Instituto Nacional de Salud Pública de Finlandia y recibió una llamada telefónica de un desconocido: el doctor Charles Weissmann, del Instituto de Biología Molecular de la Universidad de Zúrich, Suiza, uno de los científicos emprendedores de una empresa de los Estados Unidos, Biogen, recientemente creada. Weissmann lo invitó a dar un seminario en Zúrich, típica acción de los centros científicos que tienen dinero, para conocerlo y establecer proyectos en colaboración. Pero Cantell era una persona muy ocupada, muy ordenada, de manera que no podría asistir en el futuro cercano. Weissmann le explicó que quería que lo ayudara a aislar el gen (o los genes) responsables de producir el IFN en los cultivos de glóbulos blancos y le anunció que podía estar en Helsinki al día siguiente. La competencia en ciencia no permite perder tiempo, en especial si está ligada a la tecnología, a las empresas y a los negocios.

Weissmann necesitaba identificar y aislar los genes activados de los glóbulos blancos que producían IFN para colocarlos en bacterias y producirlo. Esto muestra la importancia de saber lo que hace la naturaleza y de usar tecnologías “anteriores/artesanales”, es decir, de contar con cierta tradición (historia, cultura, escuelas) de investigación en biomedicina.

En aproximadamente dieciocho meses las primeras células de *E. coli* ya producían moléculas de IFN. Los resultados fueron publicados en marzo de 1980 en la famosa revista *Nature* de Inglaterra. Era el comienzo de la nueva era para llevar el interferón a la clínica y al mercado, donde llegó seis años después. La aparición de la ingeniería genética en la producción industrial modificó todo el panorama, puesto que permitió solucionar muchos de los problemas que se enfrentaban, sobre todo al bajar los costos de producción.

Como dijimos más arriba, el principal impacto de la biotecnología se produjo en la ciencia. Así, con el aislamiento de genes para IFN y su expresión en bacterias, los investigadores descubrieron que no había un sólo IFN sino tres, y que la clase principal (llamada alfa) contaba con veintitrés tipos diferentes, o sea, con veintitrés moléculas distintas. ¿Cuál elegir para la clínica? Para esto hay que tomar decisiones sobre la base de resultados de investigaciones moleculares y clínicas, pero también teniendo en cuenta el dinero y los mercados potenciales.

De este modo, se trabajó y se clonó, para la producción industrial, el subtipo alfa 2. Las empresas Biogen-Schering Plough y Genentech-Roche comenzaron a comercializarlo en 1986 para el tratamiento de un tipo muy especial de leucemia (la tricoleucemia). Luego su uso se extendió al de otros tipos de enfermedades oncológicas y virales (por ejemplo, en algunos casos de infección con hepatitis C, con herpes o en las provocadas por el Papilloma virus, como las verrugas y los condilomas).

Y la historia ha continuado. Entre los muchos avances, por ejemplo uno no tan conocido, desarrollado por la empresa NautilusBiotech, una *start up* que se fundó dentro de la incubadora de Genopole en Evry (Francia): para superar la dificultad de inyecciones semanales que requieren algunos biofármacos (IFN: Interferón y la HCH: Hormona de Crecimiento Humana), modificaron la estructura de esas proteínas usando las técnicas de ingeniería de proteínas de manera de tener mayor resistencia a las proteasas (enzimas que cortan a las proteínas) de la sangre y del intestino. De esta forma, también se podrían dar esos biomedica-

mentos en comprimidos orales. Así se hizo, y en 2007 presentaron la famosa FDA de Estados Unidos, el permiso para hacer la investigación clínica de la HCH (Vitatropin) y del IFN (Beleroфон).

Una fábrica de glóbulos rojos para combatir la anemia

“¡Muera la eritropoyetina!” se podía leer hace muchos años en una pared de la ciudad de Corrientes. Eran restos de una pintada de los agitados años setenta. Lo que sucedió fue que allí se había instalado un laboratorio, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (los famosos NIH, por National Institutes of Health), palabra casi prohibida en aquellos tiempos, para aislar EPO parcialmente purificada a partir de la orina de quienes padecían una enfermedad provocada por parásitos que era muy común en la provincia. Ese producto sirvió para establecer el primer estándar internacional de EPO, resultado que refleja el estado de los estudios e investigaciones de la hematología en esa época y, especialmente, de la EPO en la Argentina, donde existían no menos de cinco grupos de investigación de nivel internacional que estaban a la vanguardia del conocimiento mundial en bioquímica, fisiología y biología celular de la EPO, y algunos de ellos fueron necesarios para la producción nacional de EPO a fines de 1980. A principio de esa década, sin embargo, aparecieron las primeras patentes de EPO recombinante en los Estados Unidos –y nada en la Argentina–, una constante en el país (al igual que lo mencionamos sobre la HCH o, posteriormente, con la insulina humana), que por fortuna ha comenzado a revertirse en los últimos años.

Más glóbulos rojos, más oxígeno

Las noticias sobre atletas olímpicos, ciclistas del Giro d'Italia o del Tour de France que tienen un exceso de glóbulos rojos

en su organismo son comunes en todos los diarios (el caso de dopaje de Lance Armstrong que lo llevó a la justicia es bien conocido). La preocupación de las autoridades deportivas en todo el mundo no es menor: ¿cómo detectar un “doping” con productos “naturales”, es decir, con algo que tenemos en el cuerpo, como la EPO? El tema ha llevado a un gran trabajo bioanalítico para poder demostrar si hay fraude o no que ya es de rutina.

La EPO humana es una de las proteínas cuya existencia y, parcialmente, cuya acción fisiológica ya se sabían, pero no podía ser utilizada en medicina terapéutica porque no se podía obtener en la escala necesaria para tratar a los enfermos renales crónicos, primer objetivo de la medicina en relación con ella. Es diferente a los casos de la HCH, que se obtenía a partir de hipófisis de cadáveres humanos, o de la insulina, en la que se usaba (y se usa) la extraída del páncreas de bovinos y porcinos, cuyas propiedades farmacológicas eran bien conocidas.

La EPO no existía en el vademécum de los medicamentos humanos. Los intentos de aislarla y producirla realizados por los investigadores de las décadas del sesenta y setenta no llegaron a buen término: la tecnología todavía no era la adecuada. Pero sus trabajos fueron la base para los éxitos posteriores, a partir de la década de los ochenta, de los biólogos moleculares y de los primeros biotecnólogos. Esto demuestra, una vez más, que el conocimiento es un continuo, y lo que no se aplica hoy sin duda será utilizado años más tarde.

La EPO es una proteína compleja, en el sentido de que casi la mitad de su masa se debe a los azúcares (glúcidos o hidratos de carbono) que la componen; contiene 166 aminoácidos. Entonces, cuando los investigadores de Amgen (*Applied Molecular Genetics*) y del Genetics Institute (GI) de los Estados Unidos pensaron, con el ingenio de las empresas innovadoras “clonemos la EPO, como se hizo con insulina o la HCH, y tendremos un gran mercado por delante”, se encontraron con que no se podía usar la famosa bacteria *E. coli* para su producción. Había que usar

células animales. Y esto, en los primeros años de la década del ochenta, no era una tarea fácil.

Así fueron resolviendo cómo aislar el gen y cómo expresarlo en condiciones de cultivo de células animales (que, en inglés, se denominan con las simpáticas siglas BHK o CHO)⁷ en concentraciones que permitieran pensar en pasar a la industria, un gran desafío para los ingenieros genéticos. Los componentes azucarados no sólo la pueden volver “dulce” (como a la famosa Irma⁸), sino que determinan su solubilidad, su procesamiento por las células y su metabolismo *in vivo*. Llegaron a presentar una solicitud de patente, primer paso para asegurarse seguir exitosamente en el negocio. Esto es otra parte de la historia, inseparable de la biotecnología: los litigios por las patentes. El triunfo de Amgen en la batalla judicial por la patente de la EPO le permitió ganar muchísimo dinero y llegar a convertirse en la principal empresa de biotecnología del mundo, mientras que GI casi se funde al perderla (aunque renació después con otros biofármacos).

Pero lo más importante es que ganaron los pacientes: los que padecen una enfermedad renal crónica no producen EPO (dado que esa proteína se fabrica en el tejido renal), están anémicos (tienen pocos glóbulos rojos) y no pueden llevar una buena vida: deben recurrir a diálisis renales semanales y a múltiples transfusiones sanguíneas con las dificultades y riesgos que estas pueden acarrear. Al contar con EPO humana recombinante, solucionaron su estado de anemia: pueden trabajar, pasear, tener relaciones sexuales, etc., aunque obviamente su enfermedad renal continúa (sólo se soluciona con un trasplante de órganos).

7 BHK (*baby hamster kidney*) y CHO (*chinese hamster ovary*) corresponden a los nombres de las “líneas” celulares que se cultivan en el laboratorio y pueden usarse en la producción biológica.

8 Por *Irma, la dulce*, una película de 1963 dirigida por Billy Wilder.

También ganaron la medicina, la fisiología y la biología de la diferenciación, ya que se pudo demostrar que la EPO estimula la eritropoyesis al llevar a un número mayor de células a diferenciarse en eritrocitos, lo que acelera la velocidad de la diferenciación de esos precursores y la de la síntesis de hemoglobina en las células en desarrollo.

Pero para Amgen no todo fue fácil en sus comienzos. En este caso, fue un empresario de nueva generación y formación (ex investigador en fisicoquímica reconvertido en organizador de negocios y empresas), George Rathmann (“el CEO⁹ favorito”), quien pudo unir el saber con la producción y los negocios y provocar el despegue de la empresa.

Del César (Milstein) al tratamiento del cáncer

En julio de 2001 la revista *Business Week*, anunciaba en su tapa “The Birth of a Cancer Drug” (“El nacimiento de un medicamento para el cáncer”). ¿Por qué una de las revistas de negocios más importantes del mundo hablaba de ciencia, biología y cáncer? La respuesta parece casi obvia: mencionaba un medicamento que, si tenía éxito, sería un *blockbuster*, es decir, una de esas moléculas buscadas por las empresas farmacéuticas porque venden mucho (más de mil millones de dólares por año) y dejan muchas ganancias. Por supuesto que, en general, para que eso se cumpla el tratamiento debe ser efectivo y beneficiar a los enfermos.

Antes de continuar, vale la pena una recomendación para estudiantes e investigadores: hay que leer las revistas económicas y comerciales para saber qué desarrollos se están haciendo en biotecnología (empresas, universidades, productos). Además de las patentes, es bueno también “divertirse” mirando los avisos

9 CEO: *Chief Executive Officer*; presidente de la empresa.

de las revistas científicas internacionales para saber qué investigadores están pidiendo y qué dirección en tecnología están tomando las empresas.

Lo más llamativo es que el artículo cuenta la historia de los veinte años de trabajo del doctor John Mendelsohn, médico y presidente del prestigioso M. D. Anderson Cancer Center de Houston (Estados Unidos), y su esfuerzo por llevar al mercado los resultados de sus investigaciones sobre cómo inhibir el factor de crecimiento epidermal o epidérmico (FCE; EGF por sus siglas en inglés). El resultado fue un AcMc dirigido contra los receptores del FCE: un AcMc “quimerizado” (con estructuras proteicas de humanos y de ratón) que se une al receptor del FCE, de manera que este factor no pueda actuar y, así, detener el proceso oncológico. La empresa ImClone System de los Estados Unidos desarrolló este anticuerpo, que las grandes empresas farmacéuticas (Merck, Bristol Myers, Eli Lilly) comercializaron bajo la marca Erbitux (en 2008 Lilly compró ImClone).

Sin embargo, no todo es tan “sancto” cuando hablamos de productos y negocios. A pesar de que se ocupa de la salud de todos, este es uno de los riesgos que puede generar el paso tan rápido de la biología molecular a los negocios. El fundador de ImClone, Samuel Waksal, tuvo que pagar una alta suma de dólares a la Securities and Exchange Commission (algo así como el organismo que controla las transacciones bursátiles) por vender acciones de su empresa a través de un pariente, jugando en la bolsa de Wall Street, cuando supo por los resultados clínicos que algunos de sus productos no eran buenos y, por lo tanto, que bajarían los valores de las acciones. No siempre la ética va de la mano de los negocios, ni siquiera en los Estados Unidos. Esto no es nada atípico y hay que tenerlo muy en cuenta.

La tecnología para fabricar AcMc fue descrita por primera vez por una gran persona y un genial investigador nacido en Bahía Blanca, Argentina, César Milstein, quien además de un estudiante brillante supo ser dirigente estudiantil y militante político. Uno de los tantos golpes militares y persecuciones ideológicas que su-

frimos en nuestro país lo llevó a renunciar a la jefatura del Centro de Biología Molecular del Instituto Malbrán, uno de los cinco o seis centros de biología molecular existentes en el mundo, para solidarizarse con los científicos despedidos en 1962 (!), y luego a migrar hacia Inglaterra. En esa época, Milstein ya se dedicaba a la inmunogenética (rama que estudia la relación entre la información genética y la fabricación de anticuerpos) y era muy curioso, cualidad que lo incentivaba en sus investigaciones.

La tecnología de AcMc es una de las dos columnas vertebrales de la biotecnología (la otra es la del ADNr, aunque las dos son molecularmente similares), tanto para los tratamientos terapéuticos (sobre todo de cáncer) como para los diagnósticos. Es la base, también, de negocios de miles de millones de dólares, como contó el propio César en una de sus últimas conferencias en la Facultad de Ciencias Exactas de Buenos Aires, en 1999.

El uso más extendido de los AcMc se da en los diagnósticos médicos que usan técnicas inmunoquímicas –los test de embarazo, la detección de enfermedades infecciosas, el control de contaminaciones alimentarias, etc.– pero su mayor repercusión la obtuvo como medicamento. A continuación, daremos algunos ejemplos de los que ya se encuentran en el mercado farmacéutico:

1. Herceptin, nombre comercial, elaborado por Genentech, es un anticuerpo monoclonal “humanizado”, que neutraliza el receptor (sitio de unión) de un factor de crecimiento que favorece el desarrollo del tumor.
2. Enbrel (etanercept), de las empresas Amgen y Wyeth, reduce los signos y síntomas de artritis activas en pacientes con psoriasis artrítica.
3. MyoScint es un fragmento de anticuerpo monoclonal de ratón que reconoce la miosina cardiaca (proteína del corazón). Sirve para hacer diagnóstico por imágenes de infarto de miocardio. En este caso el anticuerpo lleva una sustancia radioactiva que permite saber dónde se fija en el cuerpo humano.

4. Alemtuzumab, medicamento que se usa para tratar la leucemia linfática crónica.
5. Xolair, anticuerpo que bloquea la inmunoglobulina E (IgE), la cual, al liberar histamina, es la responsable de provocar reacciones alérgicas, especialmente asma.
6. Avastin, diseñado para inhibir el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), que tiene una función importante en la formación y mantenimiento de los nuevos vasos del tumor (o sea, en la capacidad del tumor de recibir sangre y alimentación).
7. Lucentis (ranibizumab), producido y comercializado por Roche y Novartis, es un fragmento de la inmunoglobulina (FablgG1) diseñado para inhibir el VEGF, pero para tratamiento de la degeneración macular (enfermedad del ojo por deterioro de la mácula, capa que se encuentra en el centro de la retina). (Comenzó su comercialización en 2006, y en 2011 las ventas eran de 3600 millones de dólares.)

En la actualidad hay algo más de treinta AcMc aprobados en los Estados Unidos por la FDA y muchos más en estudios clínicos y desarrollo, con un valor de mercado en el 2011 de entre 50 000 y 56 000 millones de dólares. Dentro de estos hay algunos específicos para más de un blanco (o proteína), los llamados “bifásicos”, y otros conjugados con moléculas chicas (por ejemplo, farmoquímicos) específicas para el tratamiento de un órgano o tejido. También hay que mencionar las investigaciones que se están realizando para lograr mejores formas de que se liberen los AcMc en el cuerpo humano y que sean más estables.

Diseñando moléculas: biotecnología y química nuevamente unidas

Desde los primeros años de este siglo el Imatinib (Gleevec o Glicvec, de la empresa Novartis) presentó nuevas formas de tratamien-

to para la leucemia mieloide crónica y renovó las esperanzas de los pacientes. Actualmente también se utiliza para el tratamiento de tumores gastrointestinales (GIST, por sus siglas en inglés).

El Imatinib es un farmoquímico de bajo peso molecular (589 Da)¹⁰ que se obtiene por síntesis química. Entonces, ¿por qué ponerlo en un texto sobre biotecnología o biología molecular aplicada a la medicina? Existe una familia de enzimas que se denominan “proteínas quinasas”, cuya misión es colocar un grupo fosfato (fósforo con átomos de oxígeno) en ciertas proteínas, lo que lleva a desencadenar una serie de procesos biológicos, por ejemplo, el crecimiento celular.

Estas proteínas están “desreguladas” (no obedecen a los mandos naturales) en un número muy alto de cánceres humanos. Por ejemplo, en la leucemia mieloide crónica se produce una proteína (cuyo apellido compuesto es BCR-ABL) que tiene actividad de tirosina quinasa. Esta enzima fue producida por la biotecnología, lo que permitió estudiar su estructura molecular en el espacio y buscar una molécula pequeña, fácil de producir por los químicos orgánicos, que pudiera inhibirla, detener su actividad e impedir la acción del virus, un valor “secundario” de la biotecnología...

Así se llegó al Imatinib, en esta colaboración entre médicos, biólogos moleculares, biotecnólogos, químicos y, por supuesto, pacientes. Se trata de uno de los ejemplos actuales de terapias dirigidas a blancos moleculares que permite el diseño racional de medicamentos. Otros ejemplos son algunos de los medicamentos que se utilizan como antirretrovirales¹¹ (no por lo de “*vade retro*, Satanás”, sino por el mecanismo de reproducción de estos virus): la producción en escala de ciertas enzi-

10 Da (Dalton): unidad de medida para cuantificar pesos moleculares de proteínas.

11 Retrovirus: son los virus de ARN que, por la acción de una enzima, se pueden pasar a ADN. Se denominan “retro” porque hacen “retroceder” la información genética.

mas del VIH (virus que provoca el sida) permitió estudiar su estructura tridimensional y así sintetizar moléculas pequeñas, los famosos antirretrovirales que con el correr del tiempo formaron un *cocktail*.

En el Sur también se fabrican y venden

“Casas más, casas menos”... o, mejor dicho, con menos dinero, más ideas, más trabajo, menos empresarios especializados en innovación tecnológica, sin capital de riesgo, estas nuevas tecnologías también se aplican en Argentina, y han comenzado a extenderse en otros países.

Las empresas que se generaron en el país copiaron, muy tempranamente, los productos y tecnologías que se desarrollaron en los del norte en materia de medicamentos y diagnósticos. Algunos ejemplos pioneros de la década del ochenta son Biosidus SA y PolyChaco, este último en el campo del diagnóstico médico. En la década siguiente se sumaron PC-Gen, Zelltek, Gema Biotech, en salud humana, y algunas empresas farmacéuticas que comenzaron a desarrollar o vender productos biológicos. Esto permitió contar con producción nacional antes de que las patentes internacionales afectaran la producción de medicamentos de las empresas locales. En la actualidad contamos con tres grupos empresarios con alta capacidad de producción, desarrollo y colaboración con el sector académico que exportan: Biosidus, Amega Biotech e Insud SA.

Como ya señalamos, el interferón fue el modelo para el desarrollo de la biotecnología en medicamentos en el país. La producción artesanal de la molécula comenzó en Inmunoque-
mia SA, empresa formada por ex investigadores del Instituto de Investigaciones Médicas y del Conicet, mediante una transferencia de tecnología de investigadores del Instituto Ángel Roffo. Esa pionera colaboración entre universidad y empresa (entre 1975 y 1980) permitió no sólo desarrollar las técnicas de

producción, sino el diseño de nuevos medicamentos y sus formulaciones para el uso del IFN como antiviral para tratar esos molestos herpes que aparecen en los ojos, en los labios y en los genitales. Posteriormente, Biosidus, que se transformó en casi la única empresa de biotecnología argentina similar a las de los Estados Unidos, realizó con éxito la producción y comercialización industrial y el desarrollo del interferón mediante ingeniería genética (recombinante).

Un rápido panorama de la industria en el país en la actualidad muestra que Biosidus se ha fortalecido como empresa de biotecnología y ha ampliado su campo de acción. También ha incorporado una división vegetal, Tecno Plant, y sus resultados en la clonación de animales la ha llevado a establecer el “tambo farmacéutico”.

Dentro del tema de las vacas clonadas, hay que resaltar lo logrado por los investigadores del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) de Balcarce y de la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), al obtener una vaca clonada y transgénica cuya leche produce dos proteínas humanas, la lactoferrina y la lisozima. Ese gran éxito permite imaginar que, en el futuro, podemos llegar a tener leche de vaca maternizada.

El laboratorio de biotecnología PC-Gen y la *start up* Zelltek (con base en la Universidad Nacional del Litoral [UNL] de Santa Fe) fueron integrados a Gema Biotech, parte del grupo Ame-ga Biotech, que es el principal productor de materias primas biofarmacéuticas del país y tal vez de América Latina, con una gran capacidad de exportación y nuevos desarrollos.

Desde mediados de los noventa el grupo empresario Chemo, Romikin y Elea venía llevando a cabo una fuerte actividad de I+D entre instituciones académicas de Argentina, Cuba y países europeos, además de comercializar varios de los primeros biofármacos. Entre 2006 y 2007 se constituyó el grupo Insud, que además de las empresas mencionadas sumó a Sinergium, que posee en la provincia de Buenos Aires una planta productora de vacunas y Ac, y a PharmADN, una empresa innovadora en

desarrollo de AcMc. Una característica de este grupo es que está llevando adelante estudios clínicos a nivel internacional de nuevas moléculas biológicas; ya han aprobado la primera (un AcMc para tratamiento del cáncer de pulmón), que fue desarrollada junto con el Centro de Inmunología Molecular de Cuba.

Biogénesis-Bagó se ha fortalecido y expandido en el sector del mercado veterinario y continúa trabajando a través de convenios con investigadores de universidades y exportando su vacuna antiaftosa. Wiener sigue siendo la empresa más importante en la producción e investigación en el sector diagnóstico médico *in vitro* y cumple con normas de calidad que le permiten exportar a casi todo el mundo; además, desde hace unos cuarenta años, posee un centro de investigación y desarrollo, fuente de sus futuros productos.

Por su parte, Craveri, uno de los primeros laboratorios biológicos del país (creado a fines del siglo XIX), ha desarrollado un Departamento de Ingeniería de tejidos especializado en piel humana que está registrando sus primeros productos en el Incucaí.

Un ejemplo exitoso de empresa estatal es el Centro de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, que produce y comercializa derivados de sangre humana y ahora abrió su planta para procesar otros tipos de tejidos humanos. En el año 2013 creó una nueva empresa de desarrollo especializada en biotecnología, dentro del Programa de Empresas de Base Tecnológica que financia el Fondo Argentino Sectorial (Fonarséc) del Ministerio de Ciencia y Tecnología e Innovación Productiva (MINCyT). Este fondo financia varias empresas nuevas de biotecnología en todo el país que ya están trabajando y conforman la base de la innovación en este campo.

Por otro lado, casi todas las empresas mencionadas han ganado concursos de fondos financiados del fondo sectorial de biotecnología del MINCyT.

Es mejor prevenir que curar: investigadores, biochips y mercados

No sé si comprar la carne picada en esta nueva carnicería... Me la recomendaron por la buena calidad y el buen precio de sus cortes, pero mi miedo es si no estará contaminada con la *Escherichia coli*, que provoca el síndrome urémico hemolítico (SUH). ¿Será cierto lo que dice mi viejo, que esta enfermedad fue descrita por primera vez en el mundo por un pediatra argentino, el doctor Giannantonio, en la década de 1960? ¿Y cómo puede ser que todavía no lo hayamos resuelto ni tengamos formas rápidas de diagnosticarlo? ¡A ver si todavía me agarro una descompostura y no puedo comenzar mañana mis vacaciones en el sur! ¿Y si uso el aparatito que tiene Oliverio en casa? Dice que en 5-10 minutos puede determinar si hay bacterias en la carne, en la sangre y en otros alimentos. Me habló de algo parecido a lo que hace el test de embarazo y comentó algo sobre un biochip, también para algunos casos de diagnósticos preventivos en cáncer.

Las técnicas de la biología molecular (como vimos brevemente en el capítulo 1) nos permiten fabricar pequeños fragmentos de ADN que son específicos para los microorganismos, virus o bacterias. Así podemos tener una plaquita de plástico que tenga este fragmento “sonda” que reconoce el ADN de la bacteria *E. coli* que produce el SUH. Si en el extracto de hamburguesa o en la materia fecal de un paciente está presente la bacteria, los dos fragmentos (el de nuestra sonda y el de la bacteria) se van a unir y la vamos a visualizar mediante una reacción química, a través de equipos especializados que miden el color (espectrofotómetros).

Si la cantidad de bacterias es muy baja y apenas conseguimos unas tres o cuatro moléculas de ADN, cantidad insuficiente para hacer el diagnóstico, podemos recurrir a lo que los periodistas

han bautizado como “la fotocopiadora” de genes: al uso de una enzima que, a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), nos permite obtener mucha masa de ADN para hacer el diagnóstico con mayor seguridad. Esta técnica fue desarrollada por Kary Mullis en Cetus Inc., en 1985, y le valió el Premio Nobel de Química en 1993.

Hay otras técnicas, como la RT-PCR y la PCR en tiempo real, que se utilizan para detectar posibles contaminantes de ácidos nucleicos en los alimentos. Por ejemplo, se puede determinar la presencia de los genes de resistencia a herbicidas (los famosos transgénicos u OGM) en los productos derivados de la soja.

Al famoso y mediático investigador-empresario Craig Venter, quien dirigió el proyecto privado de secuenciamiento del genoma humano (véase el capítulo 5), no le costó mucho convencer a los dueños de la empresa Applied Biosystems (dedicada a la fabricación de sofisticados equipos para biología molecular) para que crearan Celera Diagnostics. Y no era para menos: se calcula que el mercado mundial de test para ácidos nucleicos (ADN, ARN) está cerca de los mil millones de dólares y crece cerca de un 25% por año.

El mercado del secuenciamiento de ADN ha crecido en los últimos años como consecuencia del mejoramiento de los equipos y la disminución de los costos de los estudios. La empresa Illumina de los Estados Unidos acaba de anunciar (en la conferencia sobre salud de J. P. Morgan realizada en enero de 2014) que pronto saldrá a la venta un nuevo secuenciador que podrá realizar la secuencia total del genoma humano por menos de 1000 dólares. Esto se ha logrado usando técnicas químicas más rápidas y mejoras ópticas como los nucleótidos fluorescentes. Ya es casi de rutina hacer secuenciamientos en los Estados Unidos o, en general, en los países desarrollados, donde los principales clientes de estas técnicas son el sector académico y las empresas farmacéuticas y del agro, que requieren todas las “ómicas” (neologismo que viene del inglés *omics* y que agrupa la genómica, el estudio de los cambios de nucleótidos–, la proteómica –análisis

de proteínas– y la metabolómica –análisis de los metabolitos producidos–). Para todo esto fue necesario el fortalecimiento de la bioinformática y la formación de los especialistas en el área.

Un ejemplo europeo es la empresa española MLP Vision Biotech, que provee nuevas plataformas tecnológicas a las bioindustrias y, por un acuerdo con Metabolon Inc. de los Estados Unidos, ofrece servicios de análisis metabolómicos basados en cromatografía asociada a un espectrómetro de masa con un *software* especialmente diseñado por Metabolon.

Estas son algunas de las técnicas basadas en la estructura de la doble hélice de los ácidos nucleicos que han dado lugar a una verdadera revolución, sobre todo en el diagnóstico médico, pero que además se usan para detectar contaminaciones del ambiente (aguas, suelos, aire) o de alimentos y también para la identificación de personas. Esta tecnología ha generado una importante industria cada vez más relacionada a la de los medicamentos, dado que hay que saber qué “medicar” y durante cuánto tiempo.

Pero no todo es biología molecular: la inmunología también existe (¡y cómo!). Usamos los clásicos conejitos de los laboratorios de investigación, o también cabras y ovejas, que elaboran anticuerpos para fabricar sistemas inmunoquímicos (ELISA [*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* –“ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas”–], RIA –radioinmunoensayo, por su abreviatura en inglés–, etc.). Esto sirve para hacer diagnósticos de enfermedades infecciosas o medir marcadores (moléculas que indican una posible enfermedad). En la actualidad estos Ac están siendo reemplazados por los anticuerpos monoclonales desarrollados por César Milstein.

¿Y el sector académico del Estado?

Hasta ahora nos hemos referido sobre todo a la parte privada (salvo el Centro de Hemoderivados de Córdoba) porque es en

el sector industrial donde se efectiviza la biotecnología, pero, como venimos diciendo, esto se produce mediante una fuerte interacción con los investigadores e institutos. Como señalamos desde el principio, es necesario contar con un fuerte sector científico, que en el caso de las ciencias biológicas en Argentina es notable desde hace muchos años, sobre todo en biomedicina.

Por ejemplo, la ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud) Malbrán, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación es la base de servicios, investigación y desarrollo que abarca y atiende todo lo relacionado con salud en el país. Y también hay que mencionar a las universidades (varias de ellas cuentan con carreras de biotecnología) que poseen grupos especializados en biología molecular, al Conicet, con sus institutos como la Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos (PROIMI) y el Centro de I+D en Fermentaciones Industriales (CINDEFI), o al Centro de Biotecnología Industrial-Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), como instituciones en las que se está haciendo la biotecnología argentina.

7. ¿Pampas genómicas? (Panorama sobre agrobiotecnología o biotecnología verde)

Diálogo entre Inodoro Pereyra y su perro Mendieta sobre lo natural versus lo artificial:

IP: Oiga este aviso, Mendieta: “Trasplante capilar pelo a pelo...”. Es como hacer una transfusión de sangre glóbulo a glóbulo...

M: ¿No será una falsa alarma de ese diario contradictorio, *El Matutino* de la tarde?

IP: ¡No, Mendieta! Si hemos alterau la naturaleza! ¡Trajimos animales exóticos! ¡Castores que hacen diques! ¿Quiénes cree usted que hicieron el Dique San Roque?

M: Dicen que en el océano se encuentran hasta caballitos de mar...

IP: ¡SIGAN! ¡Sigan jodiendo con los transgénicos!

Roberto Fontanarrosa

Por siglos, especies de plantas y animales relacionadas o cercanas han sido cruzadas para obtener nuevas variedades o híbridos con alguna característica deseable para el hombre, por ejemplo, mejor gusto o mayor producción. Los cruzamientos tradicionales requieren mucho tiempo para la obtención de resultados, porque se necesita observar varias generaciones para lograr la característica buscada y eliminar las indeseadas.

Las técnicas de ingeniería genética nos permiten un desarrollo más rápido y específico de nuevos cultivos, semillas, variedades de ganado, y obtener peces con determinadas cualidades. Los genes para alcanzar esos resultados (o esas características) pue-

den ser fácilmente introducidos y es posible hacer que se transmitan a las generaciones siguientes.

Pero ¿por qué tanta urgencia? Una respuesta obvia es para ganar más dinero reduciendo costos o para solucionar problemas urgentes de alimentación. Sin embargo, como en el famoso cuento del campesino indolente, uno podría preguntarse: “¿Y pa’ qué el apuro?”, pregunta fundamental para los biotecnólogos y los políticos de la ciencia y la tecnología, a la que Inodoro Pereyra todavía no le ha encontrado respuesta. Respecto del problema del hambre en el mundo, sabemos que se resuelve con otras medidas, y que la biotecnología y otras tecnologías pueden ayudar, pero no son *la* solución.

Obtener transgénicos no sólo acorta el tiempo, sino que aumenta la precisión y seguridad de alcanzar el objetivo esperado mediante el manejo de la información genética.

Agricultura

La aplicación de la biotecnología en medicina genera discusiones y problemas, pero ha tenido, y tiene, muy buenos resultados: la mayoría de las personas se benefician con los nuevos tratamientos y los nuevos métodos diagnósticos. Todas las encuestas y estudios de percepción pública la ubican con no menos de un 70% de aceptación. En cambio, la agrobiotecnología y los productos alimenticios resultantes no son tan afortunados.

Sin embargo, entre 1995 y 1998 (¡en sólo tres años!), el área plantada con semillas GM (transgénicas) pasó de cero a 30 millones de hectáreas en todo el mundo. Hacia el año 2002 se llegó a 60 millones de hectáreas sembradas y los cultivos transgénicos siguieron creciendo en el mundo: en el 2013 cubrían 175 millones de hectáreas.

Esa superficie es compartida, en orden decreciente, por los siguientes países: Estados Unidos (40% del total sembrado en el mundo); Brasil (22%); Argentina (14%); India (7%); Cana-

dá (6%); China (2%); Paraguay, Pakistán y Sudáfrica (2% cada uno); Uruguay y Bolivia (1% cada uno), y completan el 1% restante México, España, Filipinas, Australia, Rumania, Egipto y Cuba, entre otros. Predominan los países en vías de desarrollo ya que, en general, dependen más de las materias primas para subsistir, y con las semillas transgénicas han empezado a incorporar tecnología, por el momento adquirida en el exterior aunque, esperemos, pronto se producirá internamente.

La agricultura sigue desempeñando un papel fundamental en los países en vías de desarrollo. Por ejemplo, la Argentina es el segundo exportador agrícola en el mundo y se calcula que en la actualidad el sector puede alimentar a 400 millones de personas. Sin entrar en debates políticos sensibles, las retenciones a las exportaciones del agro permitieron (y permiten), entre otras cosas, financiar planes sociales que eran urgentes luego de la terrible crisis de 2001.

En el país el área de cultivos GM es de 25 millones de hectáreas. El 99% de la soja que se siembra es transgénica; casi la misma cifra que el algodón (entre el 98 y 99%), mientras que el maíz transgénico cubre el 95-96%.

De acuerdo con el estudio realizado por Argenbio al cumplirse los quince años de cultivos transgénicos en el país,

para el caso de la soja tolerante a herbicida, el valor bruto de los beneficios obtenidos por la reducción de costos fue de 3518,66 millones de dólares y por la expansión de la superficie cultivable de 61 917,15 millones de dólares. En cuanto a la distribución de beneficios, el 72,4% fue a los productores; 21,2 al Estado nacional a través de retenciones y otros impuestos, y el 6,4% a los proveedores de tecnología (semillas, herbicidas).

Salvo los productores agrarios, los funcionarios de comercio exterior, los ambientalistas y los ministros de Economía y de Agricultura, son pocos los que se han dado cuenta de los cambios

que comenzaron a provocar los cultivos GM, si bien todos sabemos que, en los últimos años, el campo argentino y en particular la soja han crecido de modo exponencial. ¿Quién no conoce la soja hoy en Argentina, su importancia y las discusiones que genera? ¿Y quién no sabe que, además, es transgénica? Pero ¿qué entiende por “transgénico” la mayoría de los ciudadanos?

Sin embargo, de boca en boca, y por los medios de comunicación, nos hemos enterado de que ciertas mariposas que se han alimentado con el polen del maíz Bt han muerto o sus embriones no han logrado desarrollarse, y de que estos genes pueden “volar”, es decir, pasar a plantas salvajes y producir “superhierbas” resistentes a herbicidas o a insectos. El ejemplo de las mariposas no se volvió a comprobar, pero sí existen riesgos medioambientales que deben ser (y son) controlados.

Entonces... ¿será verdad que los transgénicos u OGM dañan el medio ambiente y la salud? Antes de poder sembrar, o sea, de ser usadas en el campo para la producción agraria, estas semillas pasan por los organismos regulatorios del país dependientes del Ministerio de Agricultura y luego se siguen controlando sus usos para evitar problemas en el medio ambiente. No hay ni hubo problemas de salud con ellos; con los agroquímicos es otra historia, si bien están relacionados con la explotación masiva de los OGM. En resumen, no hay que confundir las semillas transgénicas con los agroquímicos.

La diferencia entre un alimento transgénico y otro convencional no es sustancial. En primer lugar, se distinguen por la técnica utilizada en su diseño: ingeniería genética, en el primer caso, cruzamiento sexual o mutagénesis, en el segundo. Como acabamos de mencionar, el dominio de la información genética permite que la transformación sea precisa y elimina el azar que se da en el cruce sexual y, por otro lado, que se realice de manera más rápida. Pero lo fundamental, lo que lo vuelve cualitativamente diferente a este método (véase el capítulo 3 sobre los biofármacos), es la posibilidad de saltar la barrera de la especie: no es posible cruzar sexualmente un tomate con una papa, pero sí se puede colocar

un gen del tomate en la papa, y viceversa. Los genes son sustancias químicas definidas que se pueden trasladar de una célula a otra, como hacen por ejemplo los químicos orgánicos al colocar un anillo de benceno en el núcleo del colesterol para obtener hormonas. También es posible controlar la actividad de un gen (o de más de uno) de la misma planta, aumentando o inhibiendo su expresión y, de esa manera, la producción de una proteína específica que determina una de sus características.

Historias del tomate...

¿Qué culpa tendrá el tomate? Hay una creencia popular que sostiene que los tomates que comemos son transgénicos y, por eso, parecen de plástico o no tienen sabor. Sin embargo, no hay tomates GM aprobados para el consumo humano. A modo de ejemplo, veamos un desarrollo histórico del tomate.

Este fruto tiene una enzima, la poligalacturonasa –PG para los amigos–, que provoca que se vaya poniendo blando a medida que madura y comienza a trabajar en la planta cuando esta libera gas etileno, que es el agente de maduración. Los humanos siempre han sido pícaros para ganar más dinero pero, nuevamente, “qué culpa tiene el tomate, si él lo cortó de la rama” y nos gusta rojo para comerlo *ya*. Los tomates se venden en las ciudades y en los supermercados, viajan varios kilómetros y, entre golpe y golpe, no llegan todos enteritos; así, las pérdidas son importantes, especialmente para la industria de la alimentación (tomates en lata). Para evitar este daño, los productores lo cosechan todavía verde y resistente, lo hacen viajar (en clase turista o menos) y le pueden dar “un baño” de etileno al llegar al lugar de venta. El etileno es la sustancia química que normalmente hace madurar al tomate en la rama, en la viña, y en general le permite obtener ese color rojo seductor a nuestros ojos. Pero con el tratamiento mencionado, en general queda “como plástico” a nuestros ojos y bocas, es decir, sin gusto, pálido.

Hace unos veinte años los científicos de la firma Calgene comenzaron el trabajo de obtener tomates sin PG, o con muy bajo contenido de esa enzima. Aislaron el gen que codifica esta enzima; hicieron el “gen antisentido”, es decir, la imagen especular del gen, que inhibe la actividad del original; luego lo colocaron en los cromosomas del tomate, bloqueando la producción de PG. Esto fue un gran triunfo de los tecnólogos moleculares que entusiasmó a los productores: pueden esperar a que el tomate madure sin que se ablande, logrando que tenga mayor sabor y textura y, además, se paga a mayor precio, sobre todo en los Estados Unidos, como tomate *premium*. Se lo denominó vulgarmente “FlavrSavr”, por las palabras inglesas *flavour* (“gusto”) y *savour* (“sabor”), pero por problemas empresariales y técnicos fue retirado muy rápido del mercado.

El tomate sigue peleando... A comienzos de 2013, se transportaron 2000 litros de jugo de tomate obtenido a partir de frutos GM en Canadá hasta Inglaterra para estudiar sus posibles aplicaciones en salud humana, según cuenta el *Financial Times*. Los tomates fueron desarrollados por investigadores ingleses pero habían sido producidos en Canadá por los altos costos que habrían supuesto hacerlo en Inglaterra.

Esta variedad GM tiene dos características que lo diferencian de los convencionales: posee un alto nivel de antocianinas de color morado, que normalmente se encuentran en los arándanos y que tienen beneficios para la salud (sobre su efecto es que comenzarán los estudios clínicos en Inglaterra), y es “larga vida” porque las antocianinas disminuyen su velocidad de descomposición, lo que permite que los productores lo mantengan en la viña por más tiempo y que luego tengan mejor aroma y sabor. Norfolk Plant Sciences, la primera empresa dedicada a cultivos GM de Inglaterra, realizará los estudios regulatorios y la comercialización.

Retomando las resistencias, ¿qué quiere decir hacer algo resistente? ¿Una semilla resistente, por ejemplo? Por ahora, esto beneficia a los productores; luego llegarán los beneficios para los consumidores, es decir, para todos nosotros. ¿Llegarán?

Cuadro 11. Cultivos comerciales modificados por ingeniería genética autorizados por lo menos en un país (hasta 2013)

Cultivo	Característica introducida
Maíz	Tolerancia a herbicidas*
	Resistencia a insectos-Bt*
	Tolerancia a herbicidas y a insectos*
Soja	Tolerancia a herbicidas*
	Incremento de ácido oleico y tolerancia a herbicidas
	Resistencia a herbicida e insectos*
Algodón	Resistencia a insectos Bt*
	Tolerancia a herbicidas*
	Tolerancia a herbicidas e insectos*
Canola	Resistencia a herbicidas

* Plantas y características sembradas en la Argentina.

Hasta el momento dominan cuatro cultivos GM: soja, maíz, canola y algodón, todos con modificaciones genéticas (llamados *eventos*) introducidas por la biotecnología (véase el cuadro 11). Una de las modificaciones es el Bt, que reduce la necesidad de usar insecticidas; otra es la resistencia a herbicidas, de los cuales el glifosato es el más utilizado.

Hasta el momento la biotecnología no ha alcanzado el que tal vez sea su objetivo principal: lograr que una misma superficie de tierra produzca cuatro o cinco veces (o más) de lo que hoy genera. Actualmente, combinando la biotecnología con nuevas técnicas agronómicas (siembra directa, nuevas máquinas, etc.) se aumentaron los rendimientos.

“Los más optimistas anuncian que dentro de unos años se obtendrán semillas resistentes a tierras secas y áridas; resistentes al frío; resistentes a suelos salinos y resistentes a los virus. No parece ser tan simple... pero quién sabe”. Esto escribíamos en 2004. Unos siete años más tarde investigadores de la UNL, jun-

to con la empresa argentina Bioceres, registraban una patente sobre un gen relacionado con el estrés hídrico. En la actualidad se están haciendo los trabajos de campo con estas nuevas semillas, además de los estudios de bioseguridad necesarios, en Argentina y otros países del mundo. Bioceres es una empresa integrada por productores agrarios interesados en trabajar con el sector académico. Un buen ejemplo de esta interacción fue la creación del Instituto de Agrobiotecnología de Rosario (Indear), un organismo de investigación mixto, público-privado, que ha llevado a desarrollar semillas propias a partir de los grupos de investigación de las universidades nacionales (UNL, UNR) y/o del INTA.

La creación de una empresa innovadora es un hecho nuevo en el sector agrario en el país, que demuestra que “hay otro escenario para los transgénicos”. Como señala el investigador Pablo Pellegrini, hay que

mostrar que en el país tenemos investigadores de laboratorios públicos que [...] desarrollan cultivos [...] distintos a los de las grandes multinacionales [...] y que no es lo mismo transgénicos que Monsanto. [...] No es lo mismo disputar con Monsanto los beneficios que pueden reportar los cultivos transgénicos que distribuir los beneficios producidos por instituciones públicas o por un actor local,

como es el caso UNL y Bioceres, sin duda un ejemplo a seguir y multiplicar.

Nuevas semillas, con nuevas características nutritivas para beneficiar directamente a los consumidores en materia de salud y nutrición, están muy avanzadas en el *pipeline* (en últimas etapas de su proceso de desarrollo) de las empresas y en los organismos de regulación. También lo están las plantas que producción proteínas para favorecer la salud humana o para alimentación, mientras que la aplicación en vegetales se ha extendido a la flo-

ricultura y a la frutahorticultura. Colombia es uno de los principales productores de flores del mundo: ocupa el primer lugar en la producción de claveles y fue quien, desde 2002, cultiva el clavel azul (OGM) que parece ser un mejor producto, su flor tiene mayor tiempo de vida una vez cortada y más resistencia a las enfermedades.

La solicitud fue presentada por la empresa Flores Colombianas Ltda., pero la tecnología proviene de Florigene, una empresa australiano-holandesa que desde hace varios años está investigando la llamada “tecnología del gen azul” (*Blue gene technology*) para usarla en el cultivo de flores. Esta tecnología requiere la utilización de un vector (*Agrobacterium thumefasiens*) y la introducción de varios genes, lo que demuestra, una vez más, la necesidad de tecnólogos moleculares.

“Rosa, Rosa, tan maravillosa” pero ¿rosas azules? ¿Alguna vez vieron rosas azules? Seguramente no. Después de muchos años de investigación, un grupo de científicos japoneses logró unas hermosas rosas azules mediante ingeniería genética, insertándoles el gen que lleva la información para fabricar el pigmento azul (las famosas antocianinas mencionadas para el caso del tomate). Y así se puede armar “una paleta de pintor” con los pigmentos que uno quiera para dar nuevos colores a las rosas. En este caso, el gen proviene de otra flor, el pensamiento.

En cuanto a las semillas y los alimentos: ¡cuidado con los riesgos o preocupaciones de los pueblos! Se debe pensar en una producción necesaria e integrada, de manera que los avances científico-tecnológicos sean aprovechados por todos. No debería haber separaciones entre productores, consumidores, industriales, ambientalistas y científicos en cuanto al uso de la tecnología, a la cual las empresas deberían contribuir, especialmente en los países en vías de desarrollo. Así, habrá que considerar los sistemas de producción históricos, el saber informal que utiliza cultivos y semillas tradicionales, e incorporar los conocimientos formales de los científicos y viceversa (véase el capítulo 9). Un ejemplo es el cultivo del árbol *deem* de la India

como bioinsecticida, o la actual discusión sobre patentes de semillas y “bolsa blanca”¹⁶ en Argentina.

El problema principal para el desarrollo de este sector es la alta concentración de la economía y, hasta el momento, que los principales beneficios de los primeros OGM “resistentes” fueron para las empresas. Las semillas transgénicas de maíz, canola, soja y algodón pertenecen a unas pocas grandes empresas del rubro y agroquímicas, a las cuales los productores deben recurrir todos los años. A esto se le debe agregar que obtener una semilla transgénica requiere un alto valor de inversión, desarrollo y control de producción; en cierta forma, se va acercando al de un nuevo medicamento. Sin duda se trata de un tema que debe considerarse. Respecto de lograr ampliar los beneficios, una variante puede ser tener semillas más nutritivas, como el llamado “arroz dorado” que contiene betacaroteno (provitamina A) para compensar la falta de esta vitamina en las poblaciones que se alimentan casi exclusivamente de este grano. A este agregado específico de un nutriente se lo denomina “biofortificación”.

El arroz es el alimento principal de más de 3000 millones de personas, y la mayor fuente de hidratos de carbono y de proteínas en países del Sudeste Asiático y África. Pero es un alimento pobre en varios micronutrientes esenciales, como el hierro, el zinc y la vitamina A. En el arroz dorado se han introducido dos genes que codifican dos enzimas necesarias para completar la ruta metabólica que permite la síntesis y acumulación de betacarotenos en los granos. En 1991 comenzó el proyecto para desarrollarlo de la mano de los científicos Ingo Potrykus y Peter Beyer, que aún continúa: recién en 2012 se empezó a cultivar en Filipinas, tras superar dificultades técnicas, científicas, legales (por ejemplo, obtener el permiso para utilizar de manera libre las casi veinticinco patentes involucradas) y también el rechazo

16 “Bolsa blanca” son los granos que se usarán como futuras semillas y no vuelven a comprarse.

de una pequeña parte de la sociedad que llegó a quemar campos donde se lo estaba sembrando.

El futuro de la biotecnología vegetal molecular parecería pasar por el control “fino” de la información genética. Hay proteínas (factores de transcripción), varias de las cuales protegen las plantas del frío, la sal o la sequía, que actúan modulando y controlando la transcripción, es decir, el momento en que los genes producen los ARN mensajeros (véase el capítulo 1) para sintetizar las proteínas necesarias.

Ganadería para todos los gustos: vacunas y vacas no tan locas

Las compañías farmacéuticas, de biotecnología o de *pharming* (agropecuarias que hacen fármacos) pueden ahorrarse millones *ingenierizando* animales de granja o plantas para fabricar medicamentos en la leche, en huevos o en los frutos. Se ha logrado “clonar e *ingenierizar*” animales (sobre todo vacas y cerdos) para que produzcan leche con proteínas humanas que luego se utilizan como medicamentos o alimentos humanizados. Ejemplo de ello son las vacas Pampa y Pampita, obtenidas por la empresa Biosidus, que trabajó con un equipo de investigadores de la Universidad de Buenos Aires y del Conicet, que generan hormona de crecimiento humano y, en otros animales, insulina humana. En cuanto a los alimentos, la leche de la vaca Rosita contiene lactoferrina y lisozima humanas y puede ser usada como una leche maternizada más parecida a la real que las que hoy se venden. Esto lo realizaron investigadores del Conicet y de la Universidad de San Martín, en el Instituto Tecnológico de Chascomús.

Entre los muchos avances que se han dado en China en campos como la economía, la política y la tecnología, resalta el Instituto de Genómica de Pekín (BGI, por sus siglas en inglés), fundado en 1999. Recordemos que China es el principal clonador de cerdos del mundo: cada año se clonan unos quinientos, con

un éxito de entre el 70 y el 80%. Es además el centro de secuenciamiento de ADN más grande del mundo y en 2012 compró la empresa estadounidense Complete Genomics. (*La Cina e vicina*, tituló su filme Marco Bellochio hace más de cincuenta años...)

No obstante, el camino es largo debido a las exigentes y necesarias regulaciones para poder usar un fármaco elaborado en animales. Sólo hay un medicamento biológico recombinante hecho en animales y aprobado para uso comercial en Europa por razones muy especiales: una antitrombina humana producida en cabras para tratar problemas de coagulación.

En otras palabras, es más rápido y económico obtener productos farmacéuticos en animales: lleva, aproximadamente, tres años en cabras y cinco en vacas y, con los avances en la clonación de animales, los tiempos serán aún menores. Sin embargo, tienen sus riesgos. Por ejemplo, el de transferir un virus animal (u otros agentes extraños, como los priones) al ser humano. Es decir, ¿cuánto tiempo falta para que las reglamentaciones de bioseguridad permitan que estos medicamentos lleguen al mercado?

Por ahora las encuestas indican que todos rechazamos cualquier manipulación con animales, salvo que los beneficios para los humanos sean altos.

Genómica y no tanto

No sólo de genes y clonaciones vive la ganadería... y menos en la Argentina. Hay varias empresas veterinarias que fabrican vacunas para grandes y pequeños animales.

La aftosa, una enfermedad que acompaña a los argentinos desde hace casi cien años, es provocada por un virus conocido desde hace mucho tiempo por los investigadores del Centro de Virología Animal (Cevan) y del INTA. Incluso varias empresas nacionales fabrican vacunas efectivas para combatirla. En otras palabras, con tecnologías relativamente antiguas (de los años sesenta y setenta) es posible controlar ciertas enfermedades sin tener que

usar tecnologías de punta del siglo XXI (aunque sí es necesario conocerlas, dominarlas y, si es posible, crearlas), siempre que todos los involucrados cumplan bien su parte.

Sin embargo, no fue hasta el año 1997 que se pudo declarar al ganado de nuestro país libre de esa enfermedad.

¿Cómo se logró? Mediante una combinación de factores: una acción social adecuada, concientización de los productores (incluso a través de fundaciones de productores con una muy buena orientación) y una buena gestión del Servicio Nacional de Sanidad (Senasa), o sea, del Estado. La tecnología ayuda (al igual que el dinero para la felicidad), pero no lo es todo: hay que saber usarla y compartirla.

Pero, sorpresa, ¡la aftosa volvió en 2000! Por suerte, volvió a ser controlada tres años después, pero ¿cómo seguiremos? ¿Libres o infectados?¹⁷

Solamente cuando la ciencia, la tecnología, las empresas y el Estado están en la misma frecuencia y trabajan juntos ganamos todos. En caso contrario, es inútil. Por ahora esta historia tiene final feliz: en la actualidad nuestro ganado está libre de aftosa gracias a las campañas de vacunación.

¿Se podría hacer algo similar con el mal de Chagas o por estar más ligado a la pobreza que al negocio tendrá otro destino? ¿No era que los pueblos sanos son más ricos y gastan menos?

17 Las vacas y los cerdos, claro.

Índice

Este libro (y esta colección)	9
Acerca del autor	12
Aclaración	15
Introducción	17
1. De qué hablamos cuando hablamos de biotecnología	21
Para recordar a mi abuelito y a mi gatito, 21; ¿Biotecnología?, 24; Los inicios de la biotecnología moderna, 28; Las herramientas: ingeniería genética y biotecnología, 29	
2. De la idea y la motivación al proyecto biotecnológico	35
Nuevas empresas y biofármacos, 37; La importancia de leer los diarios el domingo, de tener buenos periodistas y mejores abogados, 38; Todo nuevo: ideas, tecnologías, empresas, empresarios y productos, 40; ¿Qué producto elegir para tener éxito médico y de negocios?, 42; Moléculas e historias biotecnológicas, 43	

- 3. Bio: biofármacos y biodiagnósticos** 47
Más productos, más historias, 50; Una fábrica de glóbulos rojos para combatir la anemia, 56; Más glóbulos rojos, más oxígeno, 56; Del César (Milstein) al tratamiento del cáncer, 59; Diseñando moléculas: biotecnología y química nuevamente unidas, 62; En el Sur también se fabrican y venden, 64; Es mejor prevenir que curar: investigadores, biochips y mercados, 67; ¿Y el sector académico del Estado?, 69
- 4. Industrias, economía (bioeconomía) y política** 71
Bionegocios: de la idea al mercado, 73; Empresas de biotecnología: sus características, 76; Los fierros al poder (o cómo aprendimos a necesitar y amar la parte “tecnología” de la “biotecnología”), 77; Contribuciones económicas de la biotecnología, 81
- 5. Proyecto Genoma Humano: *genomics*, *proteomics*, *metabolomics*... y otras “*omics*”** 85
- 6. Biotecnología industrial blanca. Biorrefinerías: de los genomas a las nuevas bioindustrias** 95
Biosíntesis de vitaminas, 97; Enzimas para procesos en varias industrias, 97; Biopolímeros, 98; “BioCouture, la piel del té”, 99; Bioeconomía y biorrefinerías: microbiología industrial, nuevamente, 100
- 7. ¿Pampas genómicas? (Panorama sobre agrobiotecnología o biotecnología verde)** 107
Agricultura, 108; Historias del tomate..., 111; Ganadería para todos los gustos: vacunas y vacas no tan locas, 117; Genómica y no tanto, 118

8. Universidades, empresas y política	121
Universidades y sociedad, 123; De la investigación a una droga contra el cáncer, 125; La política en ciencia y tecnología, 128; Patentar o no patentar, esa es la cuestión, 133	
9. Desde el Sur... canción con todos	137
Dialogar, dialogar..., 140	
Anexo. Cuarenta años que conmovieron al mundo	145
Antecedentes, 146; Los impactos: treinta años, 147	
Bibliografía comentada	151
Glosario	159